

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N°

163

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

S. Hekmat G. ODABACHI

Né à Mansourah (Egypte), le 27 juin 1898

ÉTUDE DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

DE LA

Diethylamide de l'acide pyridine-B-carbonique

ET SES APPLICATIONS EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. H. VAQUEZ, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1926

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

S. Hekmat G. ODABACHI

Né à Mansourah (Egypte), le 27 juin 1898

ÉTUDE DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

DE LA

Diethylamide de l'acide pyridine-B-carbonique

ET SES APPLICATIONS EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. H. VAQUEZ, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie.	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	} GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	} DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	} COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN . . . Pathologie médicale.
BINET Physiologie.
BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.
BRANCA . . . Histologie.
BRULÉ Pathologie médicale.
BUSQUET . . . Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
CHAMPY . . . Histologie.
CHIRAY . . . Pathologie médicale.
CLERC . . . Pathologie médicale.
DEBRÉ Hygiène.
L. de JONG . . . Anatomie pathologique.
DUVOIR . . . Médecine légale.
ÉCALLE Obstétrique.
FIESSINGER . . . Pathologie médicale.
FOIX Pathologie médicale
GARNIER . . . Pathologie expérimentale¹⁰
HARVIER . . . Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER . . . Urologie.

MM.

HOVELACQUE . . . Anatomie.
JOYEUX Parasitologie.
LABBÉ (Henri) . . . Chimie biologique.
LARDENNOIS . . . Pathologie chirurgicale.
LE LORIER . . . Obstétrique.
LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE . . . Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL . . . Obstétrique.
LHERMITTE . . . Pathologie mentale.
LIAN Pathologie médicale.
MATHIEU . . . Pathologie chirurgicale.
METZGER . . . Obstétrique.
MOCQUOT . . . Pathologie chirurgicale.
MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.
MOURE Pathologie chirurgicale.
MULON Histologie.
PHILIBERT . . . Bactériologie.
RIBIERRE . . . Pathologie médicale.
RICHT Fils . . . Physiologie.
TANON Pathologie médicale.
VAUDESCAL . . . Obstétrique
VERNE Histologie.
VILLARET . . . Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . . . Pathologie médicale.
GUÉNIOT . . . Obstétrique.

MM.

RETTERER . . . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.

AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU. . . Clinique chirurgicale.
 LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique médicale.
 LEREBoulLET. Clinique médicale in-
 fan tile.

MM.

LÉRI. Clinique médicale.
 LÉPER. Clinique médicale.
 PROUST. Clinique chirurgicale.
 RATHERY. . . Clinique médicale.
 SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique
		chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY.		Stomatologie
CHAILLAY BERT		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

MON AMOUR FILIAL

*Puisse ce modeste ouvrage être un
faible témoignage de ma profonde
affection.*

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR H. VAQUEZ

Professeur de clinique thérapeutique à la Faculté
de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
et que nous ne saurions trop remercier
pour son enseignement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. LEMAITRE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de notre profonde
gratitude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR QUÉNU

MONSIEUR LE DOCTEUR A. SCHWARTZ

MONSIEUR LE DOCTEUR PARMENTIER

MONSIEUR LE DOCTEUR KLIPPEL

MONSIEUR LE DOCTEUR LAUNAY

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAPERSONNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SÉBILEAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE DOCTEUR MOUCHET

A MESSIEURS LES DOCTEURS

HALPHEN, A. AUBIN, R. RAOUL, P. CAMUS

A MON AMI L. CERF

SOMMAIRE

CHAPITRE PREMIER. — Constitution chimique de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique.

CHAPITRE II. — Constitution chimique des principaux toni-cardiaques.

CHAPITRE III. — Action physiologique de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique sur l'animal.

CHAPITRE IV. — Action physiologique des principaux toni-cardiaques. Comparaison avec la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique.

CHAPITRE V — Les applications de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique en clinique. Comparaison avec l'huile camphrée.

CHAPITRE VI. — Observations cliniques.

CHAPITRE VII. — Conclusions.

ÉTUDE DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

DE LA

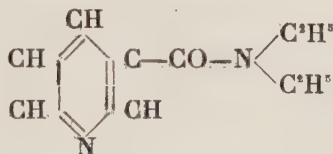
Diéthylamide de l'acide pyridine-β-carbonique

ET SES APPLICATIONS EN THÉRAPEUTIQUE

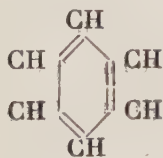
CHAPITRE PREMIER

CONSTITUTION CHIMIQUE DE LA DIÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE PYRIDINE-β-CARBONIQUE

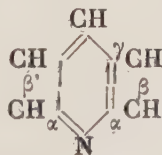
La diéthylamide de l'acide pyridine-β-carbonique a une constitution chimique représentée par la formule suivante :



On sait que la pyridine est un alcali à chaîne cyclique azotée qui, schématiquement, est obtenu par la substitution dans le noyau benzénique de Kékulé d'un atome d'azote à un groupement = CH —



Benzène



pyridine

Outre une constitution chimique voisine, les analogies entre ces deux corps sont nombreuses. Comme la benzine, la pyridine s'extrait du goudron de houille résiste assez énergiquement à l'action des agents oxydants et donne naissance à de nombreux dérivés que l'on est arrivé à isoler de beaucoup de végétaux.

On représente ces dérivés de la même façon que les dérivés benzéniques, par l'adjonction, à la formule hexagonale, de chaînes latérales diverses. S'il y a des isomères, on les désigne sous le nom de α α' β β' γ suivant leur éloignement par rapport à l'N. l'expérience a montré que les composés mono substitués en α et α' , sont identiques, de même ceux de β et β' ; d'après cela un élément ou groupe remplaçant un H dans la pyridine ne donnera que 3 isomères de positions α β et γ .

Les dérivés de la pyridine sont très nombreux dans le règne végétal; ils s'y trouvent principalement sous la forme de dérivés alkylés et de dérivés acides. Parmi les dérivés allylés on peut citer la tropidide (éthylène-méthyl-tétrahydro-pyridine) qui est à la base des alcaloïdes des solanacées et de la caca. Quant aux dérivés acides, les plus intéressants sont les pyridines carboniques à cause de leur relation avec la nicotine, la quinine et la cinchonine.

Ces pyridines carboniques donnent lieu aux mêmes isoméries que les pyridines allylées; on aura donc ainsi des acides pyridine α β ou γ carboniques.

L'acide pyridine- β -carbonique, qui est en rapport étroit avec le corps qui nous occupe, a d'abord été connu sous le nom d'acide nicotinique parce que Weidel l'avait

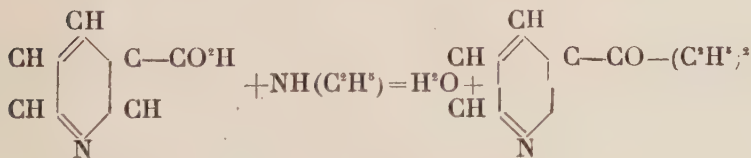
obtenu en oxydant la nicotine par l'acide nitrique. Notons en passant que cet acide nicotinique peut fournir, par méthylation et salification interne, une bétaine que l'on a reconnu être identique avec la trigonelline des semences de fenugrec, et que l'on trouve aussi dans certains strophantus.

Cet acide nicotinique ou acide pyridine- β -carbonique peut fournir, en se combinant avec l'ammoniaque, non seulement des sels ammoniacaux, sans élimination d'eau, mais encore des amides si la réaction se fait avec élimination d'eau, suivant la formule bien connue :



Si, au lieu de faire réagir de l'ammoniaque sur l'acide pyridine- β -carbonique, on s'adresse à des ammoniaques composées, c'est-à-dire à des amines, on obtiendra toute une série d'amides.

En particulier la diéthylamide $NH(C^2H^5)^2$ donnera avec la pyridine- β -carbonique l'amide correspondante, c'est-à-dire la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique :



La diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique, qui est le composé chimique faisant l'objet de cette étude, est désignée sous le nom de *Coramine*. Elle se présente sous la forme d'un liquide jaunâtre, presque inodore et insipide; soluble dans l'eau en toute proportion, soluble aussi dans les solvants organiques (alcool,

éther, benzène, chloroforme); distillant dans le vide à 180° sous 12 millimètres de pression.

Son poids moléculaire est 178. Sa solution aqueuse donne une réaction neutre.

Avant de commencer l'étude physiologique de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique et d'aborder son action sur le cœur, nous voudrions passer rapidement en revue les autres toni-cardiaques (tous à notre connaissance d'origine végétale), de façon à nous rendre compte des similitudes possibles de leur constitution chimique avec le corps que nous étudions ici, lequel par sa relation étroite avec l'acide nicotinique, peut-être considéré comme d'origine presque végétale

CHAPITRE II

CONSTITUTION CHIMIQUE DES PRINCIPAUX TONI-CARDIAQUES

1^o DIGITALE

De cette plante si intéressante au point de vue physiologique, si active sur la fibre musculaire et si toxique, on a retiré de très nombreux principes cardio-actifs., Tous, *Digitaline*, *Digitaléine*, *Digitonine*, *Digitoxine*, *Digitoxigénine*, etc., rentrent dans la classe chimique des glucosides, puisque tous peuvent par hydrolyse donner naissance soit à du glucose, soit à des substances pouvant se dédoubler en matières sucrées.

2^o STROPHANTUS

Les diverses lianes et arbres de cette famille des apocynées fournissent des principes actifs qui sont également des glucosides. Ce sont l'*Inéine* retirée du *strophantus glaber*, et que l'on désigne plus spécialement en médecine sous le nom de *Strophantine*, qui se dédouble en glucose et strophantidine, l'*Ouabaïne* retirée du *strophantus gratus* et de l'*acokanthéra ouabaïo* et qui donne par hydrolyse du glucose et une résine. Ces deux

glucosides sont dans ces plantes accompagnés d'alcaloïdes qui n'ont pas de propriétés cardiaques.

3° CONVALLARIA MAIALIS

Cette liliacée, le muguet, renferme deux glucosides : la *convallamarine*, qui se trouve surtout dans les fleurs, et qui se dédouble en glucose et convallamarétine, et la *convallarine* qui existe surtout dans les feuilles et le rhizome et qui se dédouble en glucose et convallarétine.

4° SCILLA MARITIMA

Autre liliacée qui renferme un glucoside, la *scillinine*, une résine, *Scillipicrine*, une saponine, *scillimarine*, et divers corps paraissant jouer un rôle synergique dans l'action surtout diurétique de cette plante.

5° ADONIS VERNALIS

Les tiges et les feuilles de cette renonculacée renferment un alcool pentavalent, l'*adonite*, et un glucoside, l'*adoniline*.

6° CAMPHRE

Au point de vue chimique, le camphre est un aldéhyde dérivant de carbures d'hydrogène particuliers appelés carbures camphéniques ou terpènes. Les camphres sont caractérisés par la nature spéciale de leur chaîne fermée et dont le carbonyle CO fait partie, ce qui fait rapprocher les camphres de certaines cétones. }

7^o CAFÉINE

C'est une triméthyl-xanthine, c'est-à-dire un dérivé de la dioxypurine, voisin de l'acide urique (trioxy-purine), et sa classe chimique est celle des purines comprenant 2 chaînes fermées et 4 atomes d'azote.

8^o QUINIDINE

Isomère de la quinine, et se trouvant comme elle dans l'écorce du quinquina, la quinidine (diamine 2 fois tertiaire) se range dans le groupe des alcaloïdes dérivés de la quinoléine.

9^o SPARTÉINE

Découverte en 1851 par Stenhouse dans le genêt à balais, la spartéine est une base diacide 2 fois tertiaire. Comme la nicotine et la trigonelline, elle rentre dans le groupe chimique de la pyridine. Distillé en effet avec du zinc en poussière, le sulfate de spartéine fournit de la diéthylméthylamine, de la pyridine, et des dérivés méthylpyridinés ainsi qu'une base $C^{10}H^8N^2$.

La spartéine est donc un composé de la même série que la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique, mais d'une structure chimique beaucoup plus complexe.

En résumé :

La constitution chimique des principaux toni-cardiaques ne peut fournir aucune indication sur les propriétés cardio-actives de ces corps, puisqu'ils appar-

tiennent à des groupes chimiques très différents. On y trouve en effet les fonctions suivantes :

Glucoside, avec la Digitaline, la Strophantine, l'Oubaine, la Convallamarine et l'Adonidine.

Aldéhyde interne ou cétone, avec le Camphre.

Dérivé xanthique, avec la Caféine.

Alcaloïde de la série quinoléique, avec la Quinidine.

Enfin dérivé pyridique, avec la Spartéine et la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique.

Seule l'expérimentation physiologique sur l'animal peut donc permettre le classement de ces composés dans le groupe des médicaments cardio-actifs. C'est une question que nous allons examiner dans les chapitres suivants.

CHAPITRE III

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA DIÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE PYRIDINE- β -CARBONIQUE SUR L'ANIMAL

Nous étudierons successivement dans ce chapitre les effets généraux et la toxicité de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique sur les animaux, puis son action sur la pression sanguine, sur la respiration, sur le cœur, sur les vaisseaux, enfin sur la musculature lisse.

1^o EFFETS GÉNÉRAUX ET TOXICITÉ

Chez le lapin en injection sous-cutanée, si on injecte une dose de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique de 0 gr. 10 par kilo on observe les phénomènes suivants : Environ 5 minutes après l'injection on remarque une vaso-dilatation très nette; les oreilles deviennent turgescents, et par transparence on aperçoit les vaisseaux se dilater fortement; les petites artères et les veines deviennent très apparentes, puis le phénomène diminue et réapparaît de nouveau. C'est l'exagération du phénomène connu sous le nom « d'ondes vasculaires vaso-motrices ». On note également une accélération de la respiration pouvant aller jusqu'à une polypnée marquée.

La durée des phénomènes vasculaires et respiratoires est d'environ 100 à 120 minutes.

A la dose de 15 à 20 centigrammes par kilog. le tableau est identique, avec, cependant, une exagération plus forte des réflexes, une tendance au mouvement, de l'hyperexcitabilité accompagnée plus ou moins de trépidations musculaires.

Avec 25 centigrammes on observe une agitation très grande et de l'excitation sexuelle chez le mâle. Les oreilles sont turgescentes, raides, hyperémies, la respiration s'accélère, les mouvements deviennent saccadés, les poils se hérissent. Puis l'animal pris d'un délire furieux bondit dans sa cage, puis se couche et reste troublé par des mouvements spasmodiques.

On atteint la dose mortelle quand on arrive à une dose voisine de 0 gr. 30 par kilo d'animal.

Chez le lapin en injection intra-veineuse.— L'action de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique est plus rapide et plus nette. Si on injecte dans la veine auriculaire du lapin une dose de 0 gr. 05 par kilo d'animal, on remarque presque immédiatement une forte accélération de la respiration, qui devient plus profonde, et les oreilles turgescentes dénotent une vaso-dilatation intense. L'animal, jusque-là passif et tranquille s'agite, tourne la tête de côté et d'autre, va et vient, dans sa cage, se dresse sur ses pattes de derrière. Si l'on approche un bâton de son museau il le mord et exécute des mouvements de défense. On constate une exagération des réflexes et parfois une trémulation de tout le corps. Chez les mâles l'instinct sexuel semble excité.

Cette action atteint son apogée au bout de 15 à 20 minutes, puis les phénomènes diminuent d'intensité et disparaissent au bout de 2 à 3 heures.

Si l'on augmente les doses, on voit se produire des contractions musculaires qui débutent par les masticateurs, puis par les extenseurs du cou et de la tête.

La dose de 20 centigrammes par kilog, injectée dans la veine auriculaire, détermine immédiatement une crise de convulsions cloniques très violentes, l'animal fait plusieurs fois le saut périlleux en poussant des cris stridents puis tombe sur le flanc où les convulsions continuent, et peu après l'animal meurt dans une crise en épisthotonos.

Chez le cobaye en injection sous-cutanée, une dose de de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique de 0 gr. 20 par kilog détermine de suite une petite agitation et quelques petits cris, 3 à 5 minutes après l'injection, le cobaye va et vient dans sa cage, secoue violemment sa tête, grimace, cligne des yeux, court puis s'arrête brusquement. Il se gratte vivement tantôt la tête, tantôt les flancs, et se mordille le dos comme s'il souffrait d'un prurit intense généralisé. Il crie continuellement et doucement. En courant dans sa cage le cobaye présente une tendance à l'extension des membres postérieurs, une certaine roideur, il fait des efforts pour ramener ses pattes en flexion. Le trémer s'établit puis s'accroît de plus en plus et des convulsions violentes généralisées se succèdent, tantôt toniques, tantôt cloniques. L'animal dans de petits instants de repos souffle bruyamment et péniblement, ses oreilles, son museau et

ses pattes sont cyanosés. Enfin les membres se déroïdissent, le trémor disparaît, la respiration se calme et environ 3 heures après l'injection l'animal est rétabli.

Chez le rat et le chien on observe les mêmes phénomènes que chez le lapin; le chien paraissant toutefois plus sensible vis-à-vis de l'action du médicament sur l'excitabilité réflexe et les contractions musculaires.

Chez la grenouille une injection dans le sac lymphatique thoracique de 0 gr. 50, de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique par kilog de poids d'animal donne pendant de courts instants une période d'agitation. Laisse à lui-même l'animal est ensuite très tranquille et paraît dormir. Mis prudemment sur le dos, il reste dans cette position, mais une excitation un peu violente — par exemple une secousse de l'assiette où il repose — le fait se retourner vivement et d'une façon qui dénote une certaine roideur des muscles. Abandonnée à elle-même, la grenouille ne fait pas de mouvements spontanés, la respiration devient irrégulière et se ralentit fortement. Quand on pince fortement la grenouille avec des brucelles, elle réagit faiblement, et si on imprime un mouvement lent de rotation à l'assiette, elle ne se tourne pas dans le sens opposé. Si on met doucement en extension une de ses pattes postérieures elle reste où on l'a placée. Bref la diéthylamide de l'acide pyridine- β carbonique paraît déterminer sur la grenouille une narcose assez profonde. A dose plus élevée on note des convulsions et, si la dose est suffisante, la mort.

Par la voie digestive, l'administration de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique provoque très

rapidement chez tous ces animaux les mêmes symptômes. La constatation de ces mêmes effets est intéressante et importante au point de vue de l'application thérapeutique en ce qu'elle montre que le produit est totalement absorbé par la muqueuse gastrique. Il faut néanmoins par voie gastrique des doses un peu plus élevées pour obtenir une action d'intensité égale à celle déterminée par la voie intra-veineuse ou sous-cutanée.

En résumé :

Chez la grenouille, le médicament injecté exerce une action paralysante et, chez les animaux à sang chaud, de l'accélération de la respiration, de la vaso-dilatation, et de l'agitation. Le prurit intense que manifestent les cobayes n'atteint pas le lapin qui, en outre, a des convulsions plus tardives que le cobaye.

Toxicité :

La dose mortelle paraît être, en injection hypodermique, de 2 grammes par kilog d'animal chez la grenouille, et de 0 gr. 30 chez le cobaye le lapin et le chien. Elle serait de 0 gr. 20 à 0 gr. 25 chez le lapin en injection intra-veineuse.

2^o ACTION SUR LA PRESSION SANGUINE

Quand on injecte une solution de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique dans la veine jugulaire d'un lapin et que la pression dans la carotide est prise au moyen du kymographe, on constate que de faibles doses du médicament fréquemment répétées amènent

une augmentation appréciable de la pression. Tant que la quantité injectée ne dépasse pas 0 gr. 03 à 0 gr. 04 par kilog aucun phénomène d'intoxication sérieuse (hyperexcitabilité, trémor, convulsions) ne se manifeste. A dose plus forte 0 gr. 20, à 0 gr. 30, la pression monte très vite, mais les convulsions surviennent et la surpression ne se maintient pas longtemps.

Une augmentation de pression assez forte s'observant au moment où les convulsions éclatent, il était intéressant de savoir si elle était indépendante de ces dernières. On élimine ce facteur convulsion en curarisant le lapin. Les résultats obtenus par cette méthode de curarisation montrent que la hausse de la pression est bien due au médicament. Voici le résumé d'une expérience :

Lapin : poids 2 kg. 300. Curarisé, respiration artificielle.

Pression sanguine 98 mm. Hg.

Injection intra-veineuse de 0 gr. 02 de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique.

Pression au bout de 40 secondes, 130 mm. Hg.

Augmentation de pression 32 mm. Hg.

3^o ACTION SUR LA PRESSION SANGUINE ET LA RESPIRATION

Les expériences suivantes montrent que la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique augmente notablement la pression sanguine ainsi que le nombre des respirations par minute.

Lapins uréthanisés

	Pression	Respiration
1° Avant l'expérience.....	85	30
Après injection intra-veineuse de 1/2 cme. de solution à 2 0/0 de diéthylamide de l'acide pyri- dine-β-carbonique	90	30
Trois minutes plus tard.....	100	34
Après 2° injection de 1 cme., même solution.....	102	34
Trois minutes plus tard.....	110	36
Après 3° injection de 1/2 cme., même solution, dix minutes après	115	46
Deux minutes plus tard.....	120	46
2° (V. fig. 1). Avant l'expérience..	80	40
Après injection intra-veineuse de 1 cme., solution à 2 0/0.....	84	46
Trois minutes plus tard.....	90	48
Dix minutes plus tard,	100	50
Douze minutes plus tard.....	110	25
Après 2° injection de 10 cme., so- lution à 2 0/0.	120	58
3° Avant l'expérience.	85	56
Après injection de 1 cme., solu- tion à 2 0/0.	110	76
Cinq minutes plus tard.....	110	76

4^o ACTION SUR LE CŒUR

Le diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique sur le cœur de grenouille se traduit par une augmentation du volume du pouls et, à doses plus élevées, par une di-

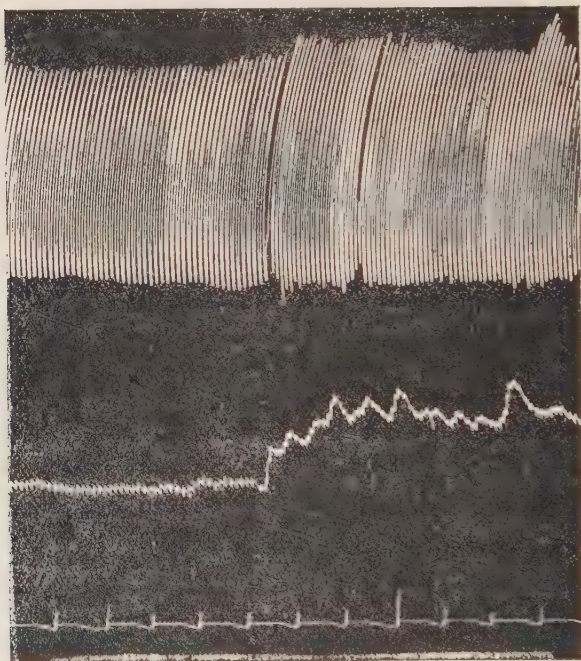


FIG. 1

Lapin de 2-3 kilos, narcosé par uréthane. Injection intra-veineuse de 5 centigr. de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique.

Pression sanguine	60 mm. Hg	66 — 100 —
Respiration	66	60 72 73 72

Sur le cobaye et le rat, l'action est qualitativement la même que sur le lapin. Il convient de noter ce fait très particulier que chez la grenouille la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique a un effet paralysant et ainsi montre une analogie de plus et très remarquable avec le camphre (*d'après Uhlmann, cité par Faust, in THE LANCET*).

minution de sa fréquence ; action semblable à celle de la digitale.

Si l'on ralentit le cœur, et même si on l'arrête par le chloral, l'injection du médicament lui redonne de suite son pouls normal (voir fig. 2).

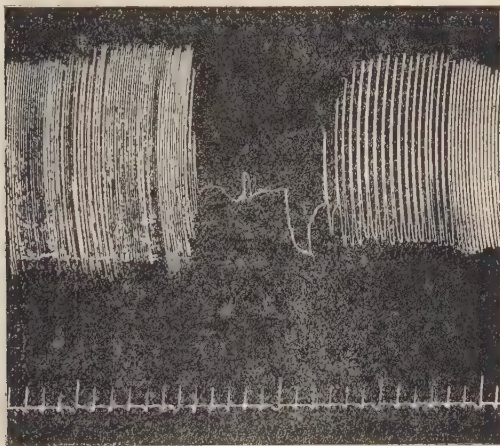


FIG. 2

Cœur de grenouille sur canule de Straub de 1 cmc. A 23', normal; injection de 1 cmc. hydrate de chloral à 1/5000. Arrêt du cœur à 24'. Injection de 1 cmc. de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique à 1/5000. Le cœur rebat et peu après le pouls redevient normal en intensité et en volume (*Faust, in THE LANCET*).

5° ACTION SUR LA RESPIRATION

La diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique augmente non seulement le nombre des respirations par minute, ainsi que nous l'avons vu plus haut, mais aussi accroît l'amplitude respiratoire. Le tableau suivant, résume les résultats observés à la suite d'expériences conduites selon la méthode Dreser Jacobi.

2 h. 05 Normal.	350 cc.
2 h. 10 Injection de 5 ctgr. de d. l'a.-p.- β -carb.	380 cc.
2 h. 15.	440 cc.
2 h. 20.	420 cc.
2 h. 30.	420 cc.
2 h. 40.	380 cc.
3 h. 35 Normal.	410 cc.
3 h. 38 Injection de 5 ctgr. de d. l'a.-p.- β -carb.	430 cc.
3 h. 42.	450 cc.
3 h. 50.	490 cc.
4 h. 00.	440 cc.
4 h. 01.	450 cc.
4 h. 07.	420 cc.
4 h. 20.	450 cc.

Si on ralentit la respiration par une injection intra-veineuse de morphine le même augmentation du rythme et de l'amplitude respiratoire est constatée.

2 h. Normal.	340 cc.
2 h. 03 Injection de 5 ctgr. de morphine.	290 cc.
2 h. 08.	280 cc.
2 h. 10 Injection de 5 ctgr. morphine.	140 cc.
2 h. 15.	100 cc.
2 h. 17 Injection de 5 ctgr. diéthylamide de l'acide pyridine- β -carb.	300 cc.

6° ACTION SUR LES VAISSEAUX

Les expériences faites avec la préparation de Krakow (oreille de lapin isolée), montrent que de petites doses de diéthylamide de l'acide-pyridine- β -carbonique, par exemple 1/2 cc. d'une solution à 1/1000 ou 1/2 cc. d'une solution à 1/100, contractent les vaisseaux, mais

que des quantités plus élevées, 1/2 cc. d'une solution à 1/10, provoquent une vaso-dilatation.

Le phénomène peut être observé quand la pression est abaissée par une injection préventive d'hydrate de chloral.

Un lapin chloralisé voit sa pression tomber de

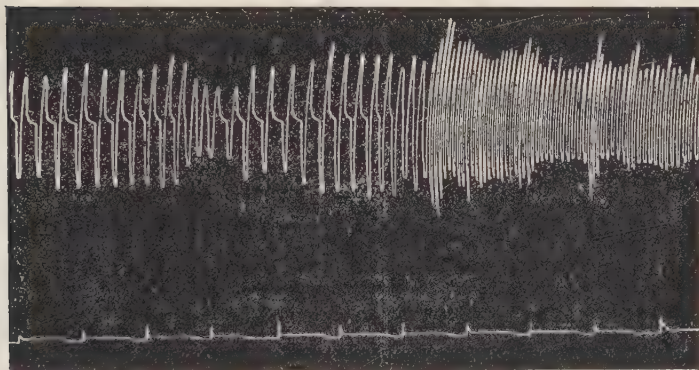


FIG. 3

1. Morphine 0,5 cc., solut. 2 0/0.
2. D. ac. p.- β -carb. 0,5 cc., 10 0/0.

105 mm. Hg. à 40 mm.; l'injection de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique la ramène très rapidement à 80 mm., puis lentement et progressivement jusqu'à 95-100 mm. Hg.

7° ACTION SUR LA MUSCULATURE LISSE

Il est intéressant et important de noter que la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique augmente la tonicité de la fibre musculaire intestinale ainsi que le démontre l'expérience suivante.

Lapin mis, selon la technique de Magnus, dans un bain de Tyrode de 100 centimètres cubes. L'addition

de 1 centimètre cube de solution de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique à 1/100 détermine une augmentation du tonus de la fibre et une amplification



FIG. 4

Intestin de lapin dans bain de Tyrode de 100 cmc. L'addition de 1 centig. de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique provoque une augmentation des mouvements péristaltiques et du tonus (*d'après Faust et Uhlmann, in THE LANCET*).

des oscillations. Les écarts du levier atteignent leur maximum après addition de 1 à 2 centimètres cubes de solution à 4 0/0 (Voir fig. 4).

CHAPITRE IV

ACTION PHYSIOLOGIQUE DES DIFFÉRENTS TONI-CARDIAQUES. — COMPARAISON AVEC LA DIÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE PYRIDINE- β -CARBONIQUE.

De l'expérimentation physiologique que nous avons passée en revue dans le chapitre précédent, on peut conclure que la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique a une action cardiaque manifeste.

Elle agit sur le système nerveux central et cette action stimulante peut aller jusqu'au trémor et aux convulsions.

Sur la pression sanguine, son action est comparable à celle de la digitale, elle ralentit les battements du cœur, et en augmente l'énergie.

Son action sur le centre respiratoire est tout particulièrement prononcée : la respiration est accélérée, elle devient plus profonde, et la capacité respiratoire est nettement augmentée.

Enfin son effet sur la musculature lisse est à retenir. Toutes ces actions se sont toujours manifestées avec une grande régularité, aussi bien lorsque la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique était ingérée que lorsqu'elle était introduite par la voie sous-cutanée ou la voie intra-veineuse.

Avant d'établir — en suivant le même ordre qu'au

chapitre II — les analogies et les différences entre l'action de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique et celle des autres toni-cardiaques, notons qu'il est possible d'attribuer au noyau pyridique de ce médicament son action sur la respiration. On sait en effet que la pyridine est employée avec succès, comme eupnéique, et qu'on l'utilise en inhalation contre l'asthme et l'emphysème.

Digitale. — Son action sur le rythme cardiaque, sur la pression artérielle, sur les vaisseaux et sur la diurèse, forme un ensemble bien connu, mais si complexe qu'il ne permet guère un court résumé. Notons seulement que si la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique a, comme la digitale, le pouvoir de ralentir et de renforcer les contractions cardiaques (voir fig. 2) elle s'en différencie par son effet puissant sur la respiration.

Digitaline. — Même comparaison que pour la digitale, sauf pour le pouvoir diurétique, plus faible, comme on sait, avec le glucoside pur qu'avec la plante elle-même.

Strophantus, Strophantine, Ouabaïne. — Cardio-toniques à la façon de la digitale et de la digitaline. Ces médicaments offrent les mêmes analogies et les mêmes différences que ceux-ci avec la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique.

Convallaria maialis. — Succédané faible de la digitale, diurétique infidèle, paraît agir moins rapidement que la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique sur les contractions cardiaques et n'a pas d'action sur le rythme respiratoire.

Adonis vernalis. — Plus diurétique que le muguet, présente les mêmes caractères distinctifs que lui vis-à-vis de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique.

La Scille. — Surtout diurétique (azoturique).

Camphre. — Ce médicament est un excitant du système nerveux central; il augmente l'énergie des contractions du cœur, active la circulation et les mouvements respiratoires. Son analogie d'action avec celle de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique est très grande, elle fera l'objet d'une discussion au chapitre suivant.

Caféine. — Par son heureuse influence sur la ventilation pulmonaire et par la rapidité de son action sur le cœur, la caféine se rapproche beaucoup de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique. Mais c'est une arme à double tranchant qui épuise le cœur en l'excitant. Elle ne convient certainement pas pour le traitement de l'insuffisance cardiaque progressive et ne peut constituer qu'un remède d'urgence dans les états aigus de collapsus cardiaque. La diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique, qui lui est équivalent par la rapidité de son action dans les crises respiratoires aiguës, dans les états de shock traumatique ou post-opératoire et de collapsus cardiaque, lui est supérieure par la possibilité qu'elle offre de prolonger aussi longtemps qu'il est utile la médication.

Quinidine. — Ce produit, surtout indiqué dans l'arythmie complète et relativement récente des sujets jeunes, se rapproche de la digitale. Il se différencie donc de la

diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique par sa faible influence sur la ventilation pulmonaire.

Spartéine. — La constitution chimique de ce médicament la fait — nous l'avons vu au chapitre II — rentrer comme la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique dans le groupe des pyridines, aussi la comparaison entre ces deux médicaments est-elle très intéressante à étudier.

La spartéine a la propriété d'exalter la contraction tonique du myocarde. Elle modifie la secousse systolique et en prolonge l'effet en excitant le sarcoplasme. Elle élève le degré de contraction permanente ou tonique du myocarde par laquelle le cœur réagit à chaque instant à la pression de son contenu (d'après R. Delas et L. C. Soula, *Presse médicale*, 23 décembre 1925).

Mais il faut reconnaître avec le professeur Vaquez (1) que la spartéine n'a pas d'action sur le rythme. Il convient donc de réserver son emploi aux états de choc provoqués par la défaillance aiguë, ainsi qu'aux accidents de collapsus cardiaque d'origine traumatique ou infectieuse. Encore faut-il arriver à la dose utile pour que le médicament puisse remplir ce rôle d'urgence. Celle que l'on prescrit d'ordinaire de 0 gr. 05 par jour est trop minime; celle de 0,10 à 0,15 est à peine suffisante car, même à cette dose, l'activité de la spartéine n'est pas comparable à celle du camphre ou de l'adrénaline.

L'action de la spartéine sur la ventilation pulmonaire ne paraît pas très marquée. La spartéine étant un dérivé

1. *Médicaments et médications cardiaques*, Baillière édit., 1925.

pyridique fort complexe, on peut admettre que l'action enpnéique de la pyridine ne s'y fait pas sentir, alors qu'elle se manifeste dans la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique, qui est un dérivé pyridique relativement simple.

En résumé :

La diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique se différencie assez nettement de la digitale, de la digitaline, du strophantus, de l'ouabaïne, de l'adonis et du muguet, en raison de son action sur l'appareil respiratoire. Sans la considérer comme un médicament digitalique, on peut prévoir son utilisation pour prolonger les effets d'une cure de digitale ou de strophantus. Sur ces derniers elle a l'avantage de ne pas donner lieu aux phénomènes d'accumulation.

Comme médicament d'urgence, la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique est équivalente à la caféine, et comme médicament de fond elle lui est bien supérieure.

Comparée à la quinidine et à la spartéine la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique paraît bien plus active, tant au point de vue cardiaque qu'au point de vue respiratoire.

Enfin son action est très comparable à celle du camphre, administré par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, et nous allons voir au chapitre suivant quels avantages présente la médication par la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique sur celle par l'huile camphrée.

CHAPITRE V

LES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DE LA DIÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE PYRIDINE- β -CAR- BONIQUE. — COMPARAISON AVEC L'HUILE CAMPHRÉE.

La solution commerciale de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique que nous avons utilisée (en ampoules et en gouttes) est une solution aqueuse à 25 0/0.

Diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbo- nique.. .. .	10 gr.
H ² O.....	30 gr

Les ampoules sont de 1 cmc. et l'on compte XX gouttes par cmc.

Une comparaison entre la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique et le camphre doit successivement porter sur le mode d'introduction (voie gastrique, sous-cutanée, ou intra-veineuse), sur la toxicité, enfin sur les applications thérapeutiques.

Voie gastrique. — Le principal avantage de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique réside dans sa solubilité dans l'eau et sa tolérance gastrique parfaite, ce qui n'est pas le cas du camphre. On sait en effet qu'il faut s'abstenir d'administrer le camphre par la voie stomacale, car son action irritante sur les muqueuses se traduit par du pyrosis, des bouffées de chaleur, des crampes et quelquefois des nausées.

Voie sous-cutanée. — Nous ne voulons pas faire ici le procès de l'huile camphrée qui a rendu et qui rend chaque jour de si notables services. Toutefois, en dehors de l'abus qu'on en a fait, et de sa toxicité avec laquelle il faut compter, nous ne pouvons passer sous silence quelques inconvénients.

Fort heureusement on n'utilise plus, comme solvant du camphre, l'huile de vaseline qui, il y a quelques années, était considérée comme le véhicule de choix en raison de son inaltérabilité. Mais s'il n'y a plus de « paraffinomes », il peut arriver que l'on observe la formation d'abcès aseptiques après l'injection d'huile végétale camphrée. Comment ces abcès peuvent-ils se former? D'après les récentes recherches de MM. L. Binet, J. Verne, P. Fleury et R. Fabre, ce phénomène s'explique facilement. Le camphre se résorbe beaucoup plus vite que l'huile d'olive pure lavée à l'alcool. C'est ainsi qu'après une injection de 2 grammes de camphre dans 20 centimètres cubes d'huile d'olive, on a pu noter dans les tissus injectés la disparition de la moitié du camphre après 2 heures, et de sa totalité après 9 heures, alors que l'huile reste en place plusieurs semaines. La formation de petits kystes huileux permet de comprendre que certains d'entre eux puissent dégénérer en abcès encore qu'exceptionnellement.

L'injection d'une solution aqueuse de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique n'amènera pas de semblables huilomes, — et il faut noter en faveur de ce médicament que sa résorption rapide procurera une action plus prompte que celle de l'huile camphrée.

Voie intra-veineuse. — Dans le but d'obtenir une action toni-nerveuse rapide chez les schokés, en a employé quelquefois l'huile camphrée en injections intra-veineuses. Le Moignic, Gautrelet et Sézary les déclarent inoffensives. Pourtant, quelle que soit la lenteur avec laquelle elles sont pratiquées, elles peuvent déterminer des embolies parfois mortelles et bien peu de cliniciens se risquent à les pratiquer.

Au contraire l'administration par voie intra-veineuse de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique s'est toujours montrée dépourvue de tout danger.

Toxicité. — Le camphre en lui-même est beaucoup plus toxique qu'on ne se l'imagine généralement, il peut produire des convulsions et des troubles cardiaques. Cette toxicité tient pour une part à son mode d'élimination qui se fait par l'urine sous forme de combinaison avec l'acide glycuronique, d'où spoliation du glucose sanguin qui, comme l'on sait, ne peut descendre au-dessous d'un certain taux sans réactions organiques graves. Rappelons que l'acide glycuronique dérive du glucose par simple oxydation d'un groupement alcoolique CH^2OH en un groupement acide CO^2H . Aussi, lorsque le glucose vient à faire défaut, le pouvoir toxique du camphre se trouve-t-il exalté. De même toute condition amenant une diminution de l'oxygène de l'organisme facilite l'intoxication comme M. Happich l'a démontré. Il convient donc d'être très prudent dans l'administration du camphre chez les inanitiés et chez les sujets placés sous l'influence de l'insuline.

La limite de toxicité de l'huile camphrée n'est pas bien fixée. D'après S. Bonnamour, de Lyon, « en injections sous-cutanées, chez l'adulte, il est absolument inutile et même dangereux de dépasser 20 centimètres cubes par 24 heures du soluté huileux au 1/10 ». D'autres auteurs, il est vrai, affirment n'avoir jamais eu d'accidents avec des doses beaucoup plus élevées. Toutefois il faut bien convenir que la marge thérapeutique de l'huile camphrée n'est pas très grande et chez certains sujets, peut-être très réduite comme nous l'avons vu plus haut.

Le diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique présente, comme nous l'avons vu au chapitre III, un assez grand écart entre la dose efficace et la dose toxique. Ceci est en pratique très important, puisque le danger d'un dosage excessif se trouvant de ce fait réduit au minimum, sinon tout à fait écarté, la gradation de l'action excitante peut être suivie, depuis ses premières manifestations fonctionnelles, facilement reconnaissables, jusqu'à ses manifestations excitatrices puissantes sur le système nerveux central, et poussée jusqu'au point désiré.

Thérapeutique. — L'huile camphrée et la solution de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique ont la même propriété de ne pas s'accumuler, et les mêmes indications :

1° Dans les états de shock (traumatique, post-opératoires, infectieux) et de collapsus cardiaque.

2° Dans les maladies infectieuses (grippe, pneumonie, fièvre typhoïde, infection puerpérale, etc.),

lorsque le cœur et la respiration menacent de faiblir.

3° Dans les crises respiratoires aiguës au cours de la pneumonie, de la diphtérie, de la rougeole, etc.

Il n'a pas encore été signalé de contre-indication à l'emploi de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique. Il n'en est pas de même, nous l'avons vu, du camphre qui, en raison de son processus d'élimination sous forme de combinaison glycurinique, provoque une mobilisation et une fixation de l'oxygène et du glycose de l'organisme.

Parmi ces contre-indications du camphre, signalons les inanitiés, les aliénés, les épileptiques, les tétaniques, les éclamptiques; les intoxications déterminant une diminution de l'oxygène du sang (oxyde de carbone et asphyxies par gaz irrespirables), et lorsque l'hématose est notablement déficiente (pneumonie double, affections du cœur non compensées, septicémies graves, anémies prononcées, etc.); chez les diabétiques qui ont de l'insuffisance glycolytique et qui, pour cette raison, réagissent facilement par des phénomènes toxiques, chez ceux qui sont soumis au traitement insulinién; chez les rénaux, enfin, qui éliminent mal et dont l'épithélium rénal est toujours fragile.

Par la voie buccale le camphre n'est guère utilisable, tant par suite de son action irritante sur les muqueuses gastro-intestinales qu'en raison de la notable diminution de son activité résultant de son absorption par le tube digestif.

En résumé :

Le camphre, presque insoluble dans l'eau, ne peut être injecté dans la plupart des cas qu'à la faveur d'un solvant huileux; les solvants aqueux (sérum camphré) devant être réservé aux cas de grande tolérance cardiaque.

L'huile camphrée, par voie sous-cutanée, détermine souvent des réactions inflammatoires et, plus rarement des abcès aseptiques. Par voie intra-veineuse l'huile camphrée fait courir au malade un risque d'embolie qui doit faire rejeter ce mode d'administration.

Elle est contre-indiquée chez les sujets en état d'ina-nition, chez la plupart des intoxiqués, chez les sujets asphyxiés et chez les diabétiques.

La *diéthylamide de l'acide pyridine-3-carbonique*, au contraire, grâce à sa grande solubilité dans l'eau, peut être utilisée par la voie buccale avec conservation de tous ses effets. Sa résorption très rapide permet, en injection sous-cutanée, une action aussi prompte que celle de la caféine. Son administration par la voie intra-veineuse est sans danger. On ne lui connaît pas de contre-indications.

Enfin la diéthylamide de l'acide pyridine-3-carbonique présente l'avantage d'une marge thérapeutique considérable, l'écart étant très grand entre la dose efficace et la dose toxique.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Défaillance cardiaque chez une bacillaire

M^{me} V..., 55 ans. Entre dans le service du D^r Lian, à l'hôpital Tenon, le 3 janvier 1926 pour œdème des membres inférieurs et de l'angoisse nocturne.

Antécédents héréditaires. — Parents tous bien portants.

Antécédents personnels. — La malade a eu en 1906 une bronchite qui a traîné pendant un an. En 1917, elle tait une hémoptysie. Mise en surveillance par le D^r Rist qui n'a pu déceler une lésion bacillaire. Examinée par le D^r Laubry, qui ne trouve rien au point de vue cardiaque (constante d'Ambard normale). Depuis 1918 elle fait tous les ans vers octobre-novembre, une hémoptysie (rejet de sang rouge aéré de la quantité de deux verres à porto). Depuis quelques mois elle est traitée au point de vue cardiaque. Il y a trois semaines est apparu un œdème des membres inférieurs s'arrêtant au genou et ne marquant pas de godets. Urines peu abondantes, respiration pénible.

Examen le 4 janvier 1926, par le D^r Lian, qui constate : un cœur rapide (presque un bruit de galop).

Tension : 16-8.

Nombreux râles sous-crépitaux sur l'étendue des deux poumons.

Foie pas sensiblement augmenté de volume.

On fait une saignée abondante et on prescrit X gouttes de digitaline.

Le cœur devient moins rapide, mais la malade continue à avoir de l'angoisse nocturne et de l'étouffement.

Tension : 15-7.

Le 22 février, on fait à la malade une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de la solution de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique. Léger soulagement. On continue pendant cinq jours la même médication à raison d'une injection de 1 centimètre cube par jour. La malade est nettement soulagée, n'a plus d'angoisse la nuit, ni d'étouffement, elle dort mieux.

Tension : 14-7.

OBSERVATION II

(Communiquée par le Dr Millas.)

Toxi-infection

M^{me} M..., 45 ans. Il y a deux ans a été piquée à la mer par un insecte; a fait une infection phlegmoneuse d'abord localisée au flanc droit qu'on incise : on retire peu de pus. Dix-huit jours plus tard facies très infecté, température 38°5-39 degrés : on élargit la plaie, on draine. L'examen du pus montre la présence du staphylocoque et du pyocyanique. Quinze jours plus tard, guérison apparente. Un mois après, nouvelle poussée thermique avec abcès localisé à la

cuisse gauche qu'on incise. On fait du stock-vaccin; guérison apparente au bout de vingt-cinq jours.

Fin septembre 1924, nouvelle poussée thermique et abcès localisé au sein droit, qui guérit quinze jours après incision. Depuis, plus de poussée thermique, mais l'état général de la malade reste mauvais : affaiblissement général, dyspnée d'effort, angoisse nocturne.

On essaie plusieurs toni-cardiaques (digitaline, ouabaïne, digibaine, spartéine), sans amener d'amélioration.

Depuis trois mois on fait prendre à la malade deux fois par jour XV gouttes de la solution de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique. Douze jours plus tard, elle sent ses forces revenir et son état s'améliore considérablement : disparition de la dyspnée d'effort et de l'angoisse nocturne. Après quinze jours de ce traitement l'état général est devenu très bon et la malade cesse la médication.

La tension qui était de 11 1/2-7 1/2 est montée à 14-8 1/2.

OBSERVATION III

(Communiquée par le Dr Larcher.)

*Instabilité circulatoire avec faiblesse du myocarde
chez une asthénique à tension basse*

M^{me} M..., 36 ans. Est venue consulter pour des vertiges et étourdissements, ses jambes se dérobent sous elle.

Pas d'antécédents héréditaires à signaler.

Antécédents personnels. — Grossesses multiples (ptose abdominale); a eu une pleurite avec affaiblissement général. Depuis 1916, elle est très fatiguée, asthénisée. Elle fait une

cure à Royat, prend divers toniques du cœur sans résultat.

Tension : 10 1/2 en moyenne, impossible de déceler le minima.

On prescrit un traitement progressif, en faisant prendre à la malade deux fois par jour d'abord X gouttes de la solution de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique, dose que l'on élève progressivement jusqu'à LX gouttes par jour. On diminue ensuite la dose jusqu'à XX gouttes par jour. Au terme de ce traitement qui a duré quinze jours, on constate la disparition de tous les troubles que la malade présentait.

La pression artérielle est montée à 13 1/2-8.

OBSERVATION IV

(Communiquée par le D^r Larcher.)

Suite de paratyphoïde, atteinte du myocarde

M^{me} B..., 56 ans. La malade, très fatiguée et déprimée, a eu une paratyphoïde à la suite de laquelle il y eut un retentissement sur le muscle cardiaque.

Le premier bruit est sourd, presque imperceptible. L'examen radioscopique montre un ventricule gauche allongé, aplati, couché sur le diaphragme avec des mouvements de reptation.

Tension : 12-8.

La malade se plaint de douleurs dans les jambes qui sont lourdes. Elle présente de l'aérophagie et de la dyspnée d'effort.

Une cure à Royat, et divers toniques du cœur restent sans résultat.

On prescrit deux fois par jour XX gouttes de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique. Les troubles cardiaques et circulatoires disparaissent au bout de dix jours, et l'état général se remonte beaucoup.

Tension après le traitement : 15-8.

OBSERVATION V

(Communiquée par le Dr Larcher.)

Emphysème

M. P., artiste. Obèse, 42 ans. Présente de la tachycardie avec dyspnée d'effort, un point douloureux précordial et de petits étourdissements.

Il pèse 94 kilos (taille 1 m. 69); sa tension est de 13 1/2-9.

Le premier bruit du cœur est sourd, le pouls marque 90 pulsations à la minute. Traitement : deux fois par jour XV gouttes de la solution de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique. Quinze jours plus tard et malgré un certain surmenage, la tension est de 16-9, le pouls marque 84 pulsations à la minute et la dyspnée d'effort a disparu, de même que les étourdissements.

OBSERVATION VI

(Communiquée par le Dr Larcher.)

Troubles circulatoires

M^{me} P., 30 ans. Vient consulter pour de la dyspnée d'effort et de l'engourdissement des membres,

Antécédents héréditaires. — Rien de spécial à noter.

Antécédents personnels. — Rien de spécial à noter.

Poids 60 kilos pour 1 m. 56.

A l'auscultation, on constate que les bruits du cœur sont affaiblis.

Tension : 11 1/2 maxima, minima impossible à déceler.

Traitement : deux fois par jour XV gouttes de la solution de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique. Au bout d'un mois la malade n'a plus de dyspnée, ni d'engourdissement des membres. Les bruits du cœur sont mieux perçus. La tension est de 13 1/2-8.

OBSERVATION VII

Choc post-opératoire, état infectieux

H..., 23 ans. A la suite d'une otite, fait une mastoïdite (avec septicémie) qu'on opère d'urgence. Un abcès de fixation ne donne aucun résultat. On fait de l'électrargol intra-veineux, 5 centimètres cubes : la température de 39°7 tombe à 38 degrés et 37°5.

Mais le malade a toujours un facies très fatigué; il ne peut se lever et arrive à peine à se déplacer dans son lit. Ses extrémités sont froides. Prescriptions de XXX gouttes de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique deux fois par jour, soit LX gouttes dans les vingt-quatre heures.

Le malade qui ne pouvait avant l'administration du toni-cardiaque lever la tête sans tomber en syncope, pouvait, trois jours après, se lever et causer un peu. La tension

qui était de 10-7 est montée à 13-8. Le pouls de 110 est tombé à 86.

OBSERVATION VIII

Pneumonie

L..., âgé de 62 ans. A fait une pneumonie qui a débüté il y a trois jours. L'état du malade est très mauvais et ne donne aucun espoir. Pouls petit, rapide, presque imperceptible, état de torpeur.

On fait une piqûre intra-musculaire de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique. Le malade éprouve une demi-heure après un bien-être réel, le pouls est bien perçu et dans la soirée on fait une autre injection intra-veineuse qui nous a permis de maintenir le bon effet de la première injection pendant vingt-quatre heures. Le malade, malgré tout, est décédé deux jours après par asphyxie et toxémie.

OBSERVATION IX

Défaillance cardiaque chez un bacillaire

G..., âgé de 27 ans. Tuberculose rapidement évolutive à la suite d'un coup de froid. A fait une pleurésie il y a un an, et actuellement les deux poumons sont atteints et farcis de tubercules nodulaires et fibro-caséeux.

Le malade est dans un état cachectique, très dyspnéique et souffre d'angoisse nocturne.

Dans le but de soulager sa dyspnée et son angoisse on lui fait chaque jour une injection sous-cutanée de 1 centimètre

cube de solution de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique pendant dix jours. Amélioration très nette des symptômes respiratoires : la dyspnée diminue considérablement, l'angoisse nocturne disparaît complètement. Le malade, qui se sent beaucoup mieux, réclame de lui-même la continuation du traitement qu'il préfère à celui par l'huile camphrée dont l'odeur expirée par l'haleine le gênait, et dont il éprouvait beaucoup moins de soulagement que par la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique.

OBSERVATION X

(Communiquée par le D^r Descos, de Saint-Etienne.)

Asystolie avec myocardite probablement toxémique

M^{me} J... Léonie, 58 ans. Rubannière.

Depuis plusieurs années toussait chaque hiver. En avril 1924, dut arrêter son travail pendant un mois pour asystolie (1^{re} crise, guérie par digitale). Depuis trois mois présente de la dyspnée d'effort et de l'œdème des jambes, le soir surtout.

Arrête son travail le 5 décembre 1925.

Soignée par son médecin qui prescrit la digitaline, L gouttes en cinq jours. Pas d'amélioration. Entre dans le service le 12 décembre 1925.

On est en présence d'une femme adipeuse, cyanosée et dyspnéique même au repos. Gros œdème remontant jusqu'à la paroi thoracique inférieure. Gros foie douloureux descendant au-dessous de l'ombilic. Pas de rate. Pas d'ascite.

Cœur. — Pointe dans le 5^e espace, non dévié. Petit souffle systolique de la pointe à grande propagation. Bruits sourds.

Tension artérielle : 130/80.

Poumons. — Des deux côtés, râles bronchiques aux deux bases avec quelques rhoncus au-dessus. Expiration du type emphysémateux.

Pas d'albumine dans les urines qui sont rares. Température 37°5.

Traitement. — Six sangsues sur la région hépatique + 5 pilules :

scille	} ââ 0,05
scammonée.....	
digitale.	

pendant cinq jours.

18 décembre 1925. — Hémorragie rectale 1 litre, sang pur.

20 décembre 1925. — Moins de dyspnée. Toujours oligurie, gros foie et gros œdèmes.

Huile camphrée matin et soir les 20, 21, 22, 23 décembre plus théobromine 1 gr. 80 par jour.

24 décembre. — Pas de diminution des œdèmes qui atteignent les membres supérieurs. Oligurie persistante.

On essaye d'appliquer des tubes de Southey qui fonctionnent mal et ne retirent qu'environ 2 litres de liquide d'œdème.

25 décembre 1925. — Diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique sous-cutanée (on renonce à la voie veineuse par suite du volume des œdèmes) : trois ampoules de 1 centimètre cube.

26 décembre 1925. — Même médication : deux ampoules.

Dès le deuxième jour polyurie nette qui a continué malgré l'arrêt du traitement (faute d'ampoules). Diminution des œdèmes qui ont disparu progressivement en huit jours. Le foie a nettement diminué.

Au cœur pas de changement. Toujours même tension.

Amélioration progressive, au début de janvier la malade se lève, est au régime ordinaire et peut être considérée comme guérie.

Revue il y a quelques jours, la guérison s'est maintenue.

OBSERVATION XI

Grave intoxication alimentaire chez un nourrisson

H... Ch., enfant de 5 mois, nourri au biberon. Peu après l'absorption d'un lait de conserve présente des phénomènes asphyxiques, avec collapsus répétés. En douze heures on pratique 8 injections de 1 centimètre cube de diéthylamide de l'acide de pyridine- β -carbonique. Guérison. On peut admettre, étant donné la gravité des symptômes observés, que c'est uniquement à cette médication intensive, qui chaque fois réactiva le cœur et la respiration, que l'enfant doit la vie.

OBSERVATION XII

Pneumonie chez une enfant de 11 ans

G... Th., fillette de 11 ans. Pneumonie du lobe supérieur gauche et des lobes inférieur et supérieur droits. Traite-

ment institué le quatrième jour après le début de la maladie. XV gouttes de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique cinq fois par jour. L'expectoration reste la même. Le sixième jour, collapsus. On se trouve en présence d'une enfant cyanosée, le pouls est imperceptible. Injections simultanées de 2 centimètres cubes de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique par voie intra-veineuse et 1 centimètre cube par voie intra-musculaire. L'infirmière qui surveille l'enfant a mission de répéter les injections en cas de nécessité. En douze heures on lui administra 12 injections intramusculaires de 1 cmc. 1 et quatre fois XX gouttes (3 cmc. 2) par voie buccale, soit en tout 19 centimètres cubes de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique en seize heures.

Le lendemain état général meilleur, expectoration plus fluide. Crise au sixième jour : diurèse abondante, chute de la température. Guérison rapide.

En résumé :

I. La diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique mise en expérimentation *in anima vili* a révélé une action sur le cœur et la respiration qui, chez les animaux à sang chaud et à sang froid, semble entièrement superposable à celle du camphre, c'est-à-dire action toni-cardiaque se traduisant par des contractions systoliques plus amples et plus énergiques. Cette expérimentation montre aussi que la toxicité du produit est très faible et qu'il peut être administré à dose élevée sans déterminer la mort; qu'aux doses subtoxi-

ques les phénomènes provoqués cèdent assez vite sans laisser de séquelles.

II. Physiologiquement, on peut classer la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique parmi les toni-cardiaques stimulants, augmentant la pression sanguine et l'amplitude respiratoire. Son action s'apparente jusqu'à un certain point à celle de la digitale, de la caféine, de la spartéine; on peut la considérer comme presque identique à celle du camphre.

Ces données expérimentales conduisent à penser que la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique peut être utilisée en clinique pour remplacer l'huile camphrée et quelques autres toniques du cœur.

III. Des essais cliniques que nous avons faits, comme des observations qui nous ont été communiquées, il résulte que la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique possède en effet, sur l'homme sain comme sur le malade, une action toni-cardiaque et stimulante générale dont les effets sont en tous points comparables à ceux que détermine l'injection d'huile camphrée. Mais l'administration de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique possède sur cette dernière d'indiscutables avantages.

IV. Les avantages de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique sur l'huile camphrée résultent, d'une part de son action énergique et de sa très faible toxicité (d'où très grande marge thérapeutique et absence d'effets secondaires), de son efficacité par voie parentérale comme par voie buccale; d'autre part de sa grande maniabilité, de la facilité de son administra-

tion résultant de ce que, soluble dans l'eau, sa solution est fluide, se résorbe facilement et rapidement, ne détermine aucune réaction locale au point d'injection, est parfaitement tolérée par les voies digestives.

V. Nous avons utilisé dans tous nos essais une solution à 25 0/0 de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique, cette solution se prêtant parfaitement à l'administration par voie buccale (en gouttes), par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, et nous ayant donné avec une posologie correspondant à celle des médicaments analogues les résultats les plus nets, nous la considérons comme parfaitement adaptée à l'emploi thérapeutique de cette substance.

VI. Les doses que nous avons employées ont varié entre XXV et LX gouttes par jour de la solution ci-dessus, ou bien 1 ou 2 centimètres cubes par voie sous-cutanée ou intra-veineuse; nous avons l'impression qu'elles pourraient être portées beaucoup plus haut encore sans inconvénient. Quelques cliniciens sont allés jusqu'à administrer 8 et 19 centimètres cubes par voie sous-cutanée ou intraveineuse dans certains cas graves et s'en sont bien trouvés (obs. XI et XII). Cette grande amplitude de la posologie permet de graduer les effets demandés à la médication, depuis une action simplement tonique et stimulante dans les cas légers, jusqu'aux effets puissamment excitateurs dans les cas où le myocarde et le centre respiratoire sont profondément inhibés.

VII. Les indications cliniques de la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique résultent de ce qui précède. Nos observations et celles d'autres auteurs

montrent que l'on peut attendre les meilleurs résultats de son administration dans les états de choc, de collapsus, de même que chez les infectés ou les intoxiqués.

Elle a l'avantage sur la caféine de ne pas éréthiser le système nerveux, de posséder une action plus prolongée, plus soutenue.

Chez les insuffisants cardio-vasculaires, elle nous paraît de nature à jouer très utilement le rôle de médicament tonique intercalaire entre les cures de digitale, de strophantus ou de quinidine. Dans un cas (obs. X) nous voyons se déclancher sous son influence une diurèse abondante et, d'une façon générale, nous estimons qu'elle peut jouer vis-à-vis de certains cœurs accoutumés ou réfractaires à la digitale, ce rôle de sensibilisateur que notre maître, M. le professeur Vaquez, a si bien mis en lumière à propos de l'ouabaïne.

VIII. Pour toutes ces raisons, nous considérons la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique comme un médicament cardiaque des plus intéressants, devant prendre dès à présent sa place dans la pharmacopée pour y remplacer notamment la caféine et l'huile camphrée, et servir occasionnellement de complément aux autres toniques du cœur.

CONCLUSIONS

De l'étude qui précède nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

La diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique a une action cardiaque et pulmonaire manifeste.

Elle présente un avantage très net par son action simultanée sur le cœur, le poumon. Cette dernière, constatée chez les malades, fait disparaître promptement l'étouffement et l'oppression.

Les observations II, III, IV, V et X, nous permettent de prévoir que la diéthylamide de l'acide pyridine- β -carbonique peut, dans certains cas où les autres toni-cardiaques ont échoué, donner des résultats appréciables.

En somme, ce produit ouvre de nouveaux horizons à la thérapeutique toni-cardiaque et eupnéique.

Vu : le président de la thèse

H. VAQUEZ

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

- BAUDET (P.). — De l'emploi de l'huile camphrée en chirurgie. *La Province médicale*, 4 janvier 1913.
- BONNAMOUR. — Les abus de l'huile camphrée et les accidents qu'ils peuvent provoquer. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 août 1923.
- DESEQUELLE. — Le camphre. *Bulletin médical*, octobre-décembre 1923.
- STANTON (FAUST). — Sur le diéthylamide pyridine- β -carbonique et son emploi comme analeptique. *The Lancet*, 7 juin 1925.
- LAUBRY ET ROUTIER. — Les lois de la thérapeutique cardiaque. Société Médicale des Hôpitaux, 3 juillet 1925.
- DELAS ET SOULAS. — Le mode d'action de la spartéine. *Presse médicale*, 23 décembre 1925.
- VAQUEZ (H. prof.). — Médicaments et médications cardiaques. Baillière, 1925.
- ULHMANN. — Sur la Coramine (diéthylamide pyridine- β -carbonique). Une nouvelle substance analogue au camphre (Travail de l'Institut biologique de la Société chimique de Bâle).
- P. F. — Que devient l'huile injectée sous la peau? *La Clinique*, décembre 1925.

